



Collectis annonce la publication d'un article intitulé « La boucle C-terminale de l'endonucléase homing I-Crel est importante pour la reconnaissance du site, la fixation sur l'ADN et sa coupure » dans la revue *Nucleic Acids Research*

Cet article témoigne des efforts constants de Collectis pour maintenir sa position de leader en ingénierie des méganucléases

Romainville, France, le 10 mai 2007 - Collectis SA, la société d'ingénierie rationnelle du génome spécialisée dans la production de systèmes de recombinaison par méganucléase et dans l'ingénierie des méganucléases, annonce aujourd'hui la publication d'un nouvel article scientifique dans la prestigieuse revue *Nucleic Acids Research*, Prieto *et al.*, « *The C-terminal loop of the homing endonuclease I-Crel is essential for site recognition, DNA binding and cleavage* ». *Nucleic Acids Research*, 2007, 1–10 doi:10.1093/nar/gkm183 Apr 22 2007 (<http://nar.oxfordjournals.org>) ou « La boucle C-terminale de l'endonucléase homing I-Crel est importante pour la reconnaissance du site, la fixation sur l'ADN et sa coupure », à la suite des recherches menées en collaboration avec les Groupes de Résonance Magnétique Nucléaire (NMR) et de Cristallographie Moléculaire du Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), un institut de recherche de renommée mondiale situé à Madrid (Espagne).

Au cours de ces dix dernières années, les méganucléases sont apparues comme étant des outils puissants utilisés pour une ingénierie des génomes efficace et précise. Cette technologie est une référence mondiale en ciblage de gènes et elle est utilisée pour remplacer, enlever, ajouter ou corriger des séquences génétiques, de manière précise, à un endroit choisi dans un génome donné, quel qu'il soit. Les systèmes de recombinaison par méganucléase (MRS ou Meganuclease Recombination Systems) s'adressent à une large gamme d'applications couvrant les domaines des biotechnologies agricoles, de la production de protéines et des outils de recherche génomique. Cependant, les méganucléases apportent aussi un nouvel espoir d'agents thérapeutiques innovants et/ou d'approches en thérapie cellulaire pour guérir des maladies héréditaires monogéniques et des infections virales. La technologie par méganucléase en tant que telle, et certaines des utilisations principales de la recombinaison homologue, ont été découvertes à l'Institut Pasteur, qui en a accordé à Collectis des droits exclusifs au plan mondial en 2000.

Depuis lors, Collectis a étendu le potentiel de cette technologie en développant des méganucléases ayant des caractéristiques modifiées à façon et qui sont ainsi capables de cibler des gènes sélectionnés dans un organisme donné. Cette réussite est le résultat d'un effort de R&D soutenu, avec le développement d'une plateforme dédiée au criblage à haut débit (high throughput screening ou HTS) des méganucléases. Un autre facteur clé a été l'acquisition de connaissances spécifiques sur les propriétés biochimiques et biophysiques intrinsèques des méganucléases, résultant soit de la recherche réalisée en interne chez Collectis ou de la collaboration avec des institutions académiques comme le CNIO à Madrid.

Le succès de toute technologie d'ingénierie du génome fondée sur l'induction de cassures spécifiques dans l'ADN pour diverses formes d'applications (et particulièrement les applications thérapeutiques) dépend de deux caractéristiques cruciales du « ciseau » à ADN : son activité (c'est-à-dire sa rapidité) et sa spécificité (afin d'éviter des cassures non désirées qui se produiraient ailleurs dans le génome). Par conséquent, l'évaluation de la qualité et de l'innocuité d'un ciseau à ADN se fait sur la base de ces deux paramètres. La découverte majeure faite par les groupes de F. Blanco et G. Montoya du CNIO, dans le cadre de cette étude collaborative avec Collectis, ouvre de nouvelles voies pour l'ingénierie de méganucléases à façon très actives, hautement spécifiques.

Jusqu'à présent, l'ingénierie des méganucléases était fondée sur la modification d'une série de positions situées dans un même pli caractéristique de la protéine. Dans cet article, nous décrivons l'identification d'une autre région importante impliquée dans l'interaction ADN-protéine, dont la modification peut déclencher des différences dans les profils de liaison méganucléase-ADN. Cette région pourrait être une nouvelle cible en ingénierie des méganucléases et donner de meilleurs outils. La publication de cet article dans *Nucleic Acids Research* témoigne du succès de la stratégie de Collectis consistant à soutenir l'excellence en recherche dans le domaine des méganucléases et de la recombinaison ciblée de l'ADN.



A propos de Collectis

Collectis SA (www.collectis.com) est un leader au plan mondial de l'ingénierie des génomes et de la chirurgie génomique. La société est spécialisée dans le développement et la production de méganucléases à façon pour la chirurgie *in vivo* de l'ADN et elle propose aussi de nouveaux outils pour la génétique inverse rationnelle et la recombinaison ciblée. Les produits de Collectis induisent des coupures uniques en un endroit spécifique de l'ADN double brin dans une cellule vivante et peuvent être utilisés pour une large gamme d'applications biotechnologiques et thérapeutiques. A ce jour, Collectis a signé plus de 45 accords portant sur ses technologies d'ingénierie des génomes avec des acteurs majeurs des industries pharmaceutiques, des biotechnologies et de l'agronomie. Collectis est coté sur le marché Alternext d'Euronext (code : ALCLS). Pour de plus amples renseignements sur Collectis, visitez notre site web : www.collectis.com

A propos de la technologie de Collectis

Une méganucléase est une molécule (protéine) qui coupe l'ADN à un endroit très précis sur un chromosome. Une fois que l'ADN est coupé, il doit être réparé par les systèmes endogènes naturels de maintenance de la cellule. En fournissant une molécule d'ADN fabriquée spécifiquement (appelée matrice de réparation) qui sera utilisée comme matrice nucléique pour réparer la cassure, on peut diriger le mécanisme de réparation vers un processus d'insertion, de suppression ou de correction. Ainsi, les méganucléases peuvent être utilisées pour déclencher une modification précise de gènes spécifiques dans toute une gamme de cellules et d'organismes. En alliant la capacité des méganucléases à couper l'ADN à la possibilité de réparer l'ADN, Collectis crée de nouvelles générations de produits destinés à une large gamme d'applications :

Santé humaine

Beaucoup de maladies génétiques sont le résultat d'une seule mutation sur un gène spécifique. Les méganucléases peuvent cibler de manière précise ce gène particulier. En parallèle, une matrice de réparation de l'ADN (préparée par Collectis et comprenant une copie de ce gène sans la mutation) sera introduite dans la cellule. A l'endroit de la coupure par la méganucléase, la matrice de réparation sera utilisée comme modèle pour restituer un gène correct. En éliminant la mutation, la correction de gène vise vraiment la cause de la maladie, plutôt que ses conséquences.

Agronomie

Le procédé décrit ci-dessus en santé humaine peut aussi être appliqué aux plantes, avec pour objectif le remplacement d'un gène par un autre, sa modification ou son inactivation. Les applications développées par des firmes multinationales (comme Bayer BioSciences et DuPont-Pioneer) utilisant la technologie de Collectis servent essentiellement à améliorer les traits agronomiques des plantes de culture.

Bioproduction

Le marché de la bioproduction est estimé à plusieurs milliards de dollars avec un taux de croissance annuelle de plus de 15%. La bioproduction consiste à produire des protéines et des anticorps thérapeutiques en utilisant des bactéries, des levures ou des cellules de mammifères (principalement de souris, d'hamster et des cellules humaines). Collectis a développé des méganucléases qui coupent l'ADN des principales lignées cellulaires de production utilisées en bioproduction, permettant ainsi à l'utilisateur final (sociétés de production sous contrat ou sociétés biopharmaceutiques) de raccourcir les procédés d'ingénierie de lignée cellulaire, de stabiliser les rendements de production (et donc la qualité du produit final) et d'améliorer les caractéristiques du produit final.

A propos de la R&D et de la politique de publication de Collectis

Pour proposer des outils efficaces d'ingénierie du génome, Collectis a concentré ses activités de R&D sur deux axes principaux. D'abord, Collectis développe des méganucléases à façon ayant une spécificité modifiée, capables de couper un gène sélectionné *a priori*. Ce procédé d'ingénierie de protéines est fondé sur les plus récentes méthodes en HTS, les connaissances approfondies de Collectis sur les propriétés des méganucléases (comment elles se fixent et coupent l'ADN, leur plasticité intrinsèque, etc.) et, enfin, notre capacité à modifier potentiellement ces propriétés. Le second axe correspond à l'optimisation du processus de réparation, qui dépend largement de la conception de la matrice de réparation.

La politique de Collectis est d'encourager l'excellence de la recherche de façon à offrir de nouvelles solutions en ingénierie des génomes. A ce jour, le résultat principal de cet effort a été la production de méganucléases à façon qui coupent les gènes visés ; cette capacité étend largement la gamme d'applications potentielles et est une condition nécessaire à son utilisation thérapeutique. Alors que l'activité principale (c'est-à-dire l'ingénierie de la



protéine en elle-même) est habituellement menée seulement par Collectis, les études en amont sont souvent réalisées en collaboration avec les acteurs majeurs du domaine concerné.

Ces efforts ont eu pour résultat un savoir-faire croissant, dont une partie a été divulguée (après dépôt de brevet) dans des revues à comité de lecture de façon à diffuser les résultats de la recherche de la société à un large public scientifique. Les publications figurant ci-dessous témoignent de la reconnaissance par la communauté scientifique de l'expertise de Collectis et de celle de ses collaborateurs.

Paques F & Duchateau P (2007). Meganucleases and DNA double-strand break-induced recombination: perspectives for gene therapy. *Curr Gene Ther.* 7:49-66 (Review).

Smith J, et al. (2006). A combinatorial approach to create artificial homing endonucleases cleaving chosen sequences. *Nucleic Acids Res* 34: e149.

Gouble A et al. (2006) Efficient in toto targeted recombination in mouse liver by meganuclease-induced double-strand break. *J Gene Med.* 8: 616-622.

Arnould S et al. (2006) Engineering of large numbers of highly specific homing endonucleases that induce recombination on novel DNA targets. *J. Mol. Biol.* 355:443-58

Chames P et al. (2005) In vivo selection of engineered homing endonucleases using double-strand break induced homologous recombination. *Nucleic Acids Res.* 33:e178.

Perez C et al. (2005) Factors affecting double-strand break-induced homologous recombination in mammalian cells. *Biotechniques.* 39:109-15.

Epinat JC et al. (2003) A novel engineered meganuclease induces homologous recombination in yeast and mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* 31:2952-62.

Disclaimer

Ce communiqué fait explicitement ou implicitement état de certains éléments prévisionnels ou prospectifs concernant Collectis et ses activités. Ces éléments prévisionnels reposent sur des hypothèses retenues et des analyses réalisées par les dirigeants de Collectis à la lumière de leur expérience et de leur perception des tendances historiques, des conditions actuelles, des développements anticipés et d'autres facteurs qu'ils ont jugé appropriés. Ces éléments prévisionnels ne constituent pas des garanties de la performance future de Collectis et sont sujets à des risques, incertitudes et autres facteurs connus ou non qui pourraient occasionner un écart important entre les résultats, la situation financière, les suggérés par ces éléments prévisionnels. Collectis fournit ces éléments à la date du présent communiqué et décline toute obligation de mise à jour sur la base de toute nouvelle information, événement ou autre motif. Au nombre des risques et incertitudes susceptibles d'occasionner un écart entre les résultats, la situation financière, les performances ou les réalisations futurs de Collectis et ceux envisagés ou suggérés par ces éléments prévisionnels figurent notamment les risques et incertitudes décrits dans les paragraphes "Facteurs de risques" du prospectus préparé par Collectis et approuvé par l'Autorité des Marchés Financiers ("AMF") le 22 janvier 2007 sous le visa n° 07-023, disponible sur le site internet de l'AMF (<http://www.amf-france.org>) et sur celui de Collectis (<http://www.collectis.com>).

Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter :

Collectis S.A.
Frédéric Pâques, Ph. D
Directeur Scientifique
sciences@collectis.com
+33 (0)1 41 83 99 00

Alize Public Relations Caroline Carmagnol caroline.carmagnol@wanadoo.fr +33 (0)6 64 18 99 59
